

File Copy

DERWENT-ACC-NO: 1994-260510
DERWENT-WEEK: 200271
COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: A peptide and an adsorbing agent prepd. by
immobilising it on a carrier
- useful for treatment of diseases related to anti-DNA
antibodies and immune
complexes

PATENT-ASSIGNEE: KURARAY CO LTD[KURS]

PRIORITY-DATA: 1992JP-0261821 (September 30, 1992)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES	MAIN-IPC	
JP 3329868 B2	September 30, 2002	N/A
013	C07K 007/06	
JP 06192290 A	July 12, 1994	N/A
014	C07K 007/06	

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP 3329868B2	N/A	1993JP-0006098
January 18, 1993		
JP 3329868B2	Previous Publ.	JP 6192290
N/A		
JP 06192290A	N/A	1993JP-0006098
January 18, 1993		

INT-CL (IPC): A61K037/02; C07K001/22 ; C07K007/06 ;
C07K007/08 ;
C07K017/08 ; C07K017/10 ; C07K017/14 ; C07K099:00

RELATED-ACC-NO: 1994-338300

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 06192290A

BASIC-ABSTRACT: A peptide of the formula H-X-(A-B)_n-Y-Z
(I). In (I), A = Trp,
Phe or a peptide fragment consisting of 2 amino acid
residues; B - Trp, Phe,
Asp or Glu; X and Y = single bond or Asp, Glu, Arg, Lys,
His or a peptide

fragment consisting of 2 - 10 amino acid residues; provided that at least one of X and Y is present; Z = OH or amino; and n = 2 to 5. Also claimed is an adsorbing agent prep'd. by immobilising the above peptide on a carrier.

USE - The adsorbing agent is useful for the treatment of diseases related to anti-DNA antibody and/or an immune complex.

In an example, a peptide of the formula (Ia), (i.e. (I), where X is single bond, (A-B)_n is -(Trp-Trp-Phe)₂, Y is -Lys-Lys- and Z is OH, was synthesised by solid-phase synthesis. By using 0.29g of a granular resin consisting of styrene-divinylbenzene copolymer (99:1) having 0.85 mmol/g resin of 4-hydroxy-methylphenoxymethyl gp., L-arginine, L-aspartic acid, L-glutamic acid, L-histidine, L-lysine, L-phenylalanine and L-tryptophan were combined successively from the C-terminal to the N-terminal of the objective peptide. The resultant resin was washed with dichloromethane and methanol and dried in vacuo. 600 mg of the dried resin was mixed with 10 ml trifluoroacetic acid, 0.5 ml water, 0.5 ml thioanisole, 0.25 ml ethanediol and 0.75 g phenyl. The mixture was stood at room temp. for 20 hrs. and filtered. Diethyl ether was added to the filtrate and centrifuged to give white ppte.. It was dried in vacuo and extracted with 2N acetic acid. The extract as freeze dried to give the objective peptide.

TITLE-TERMS:

PEPTIDE ADSORB AGENT PREPARATION IMMOBILISE CARRY USEFUL
TREAT DISEASE RELATED
ANTI DNA ANTIBODY IMMUNE COMPLEX

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-C01; B04-N04A; B14-G03;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 *01*

Fragmentation Code

D011 D601 F014 F521 G010 G100 H1 H100 H101 H181
H182 J0 J011 J012 J1 J171 J172 J371 L250 M280
M312 M313 M314 M315 M321 M332 M343 M349 M371 M381
M391 M423 M510 M511 M520 M521 M530 M531 M540 M620
M710 M903 M904 P433 P434 V902 V911 V912 V913 V914
V915 V916 V917 V921

Markush Compounds

199432-21601-N

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1994-119127

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-192290

(43)公開日 平成6年(1994)7月12日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 K	7/06	Z N A Z	8318-4H	
	7/08		8318-4H	
	17/08		8318-4H	
	17/10		8318-4H	
	17/14		8318-4H	

審査請求 未請求 請求項の数 2(全 14 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-6098	(71)出願人	000001085 株式会社クラレ 岡山県倉敷市酒津1621番地
(22)出願日	平成5年(1993)1月18日	(72)発明者	岡 樹一郎 倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
(31)優先権主張番号	特願平4-261821	(72)発明者	中路 修平 倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
(32)優先日	平4(1992)9月30日	(72)発明者	請川 純子 倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
(33)優先権主張国	日本(JP)		

(54)【発明の名称】 ペプチドおよびこれを担体上に固定化してなる吸着剤

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 一般式： $H-X-(A-B)_n-Y-Z$ (式中、AはTrpまたはPhe、もしくはTrpもしくはPheの少なくとも1種を含むジペプチド断片表し；BはTrp、Phe、AspまたはGluを表し；XおよびYは一方が単結合、Asp、Glu、Arg、LysまたはHis、もしくはこれらから選ばれる少なくとも1種のアミノ酸残基の2～10個からなるペプチド断片を表し、他方がAsp、Glu、Arg、LysまたはHis、もしくはこれらから選ばれる少なくとも1種のアミノ酸残基の2～10個からなるペプチド断片を表し；ZはOH又はNH₂であり；nは2～5の整数を表す。)で表されるペプチドおよびこれを担体上に固定化してなる吸着剤。

【効果】 上記ペプチドを担体上に固定化してなる吸着剤は、抗デオキシリボ核酸抗体および または免疫複合体が関与している疾患の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式： $H-X-(A-B)_n-Y-Z$
 (式中、AはTrpおよびPheよりなる群から選ばれるアミノ酸残基もしくは該群より選ばれる少なくとも1種のアミノ酸残基の2個からなるペプチド断片を表し；BはTrp、Phe、AspおよびGluよりなる群から選ばれるアミノ酸残基を表し；XおよびYは一方が単結合を表すか、またはAsp、Glu、Arg、LysおよびHisよりなる群から選ばれるアミノ酸残基もしくは該群から選ばれる少なくとも1種のアミノ酸残基の2～10個からなるペプチド断片を表し、他方がAsp、Glu、Arg、LysおよびHisよりなる群から選ばれるアミノ酸残基もしくは該群から選ばれる少なくとも1種のアミノ酸残基の2～10個からなるペプチド断片を表し；Zは水酸基またはアミノ基を表し、nは2～5の整数を表す。)で表されるペプチド。

【請求項2】 請求項1記載のペプチドを担体上に固定化してなる吸着剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はペプチドおよびこれを担体上に固定化してなる吸着剤に関する。本発明によって提供されるペプチドは、抗デオキシリボ核酸抗体(以下、抗DNA抗体という)および、または免疫複合体と特異的に結合する能力を有しているので、該ペプチドを担体上に固定化してなる吸着剤は、抗DNA抗体および、または免疫複合体が関与している疾患の治療に有用である。

【0002】抗DNA抗体および免疫複合体は、全身性エリテマトーデス(以下、SLEという)、慢性関節リウマチ、ギランバレー症候群などの自己免疫疾患を有する患者や、悪性腫瘍、慢性感染症、アレルギーなどの疾患を有する患者体液中に検出され、疾患の原因または進行と密接な関係をもっていると推定されている。例えば、SLE患者にみられる血管炎は、抗DNA抗体とDNAとの反応により形成される免疫複合体が血管壁に沈着することにより、またSLE患者の予後を左右する腎炎は、該免疫複合体に加えて抗DNA抗体が直接腎糸球体に沈着することにより引き起こされることが知られている。したがって、血液、血漿などの体液から抗DNA抗体および、または免疫複合体を除去することは、上記の疾患を治療する上で必要となる。

【0003】

【従来の技術】従来、上記疾患用の吸着剤として、プロテインAをシリカマトリックス上に固定化してなる免疫吸着剤(特開昭62-242628号公報参照)、疎水性化合物を不溶性担体上に固定化してなる免疫グロブリンおよび、または免疫複合体の吸着剤(特開昭57-122875号公報参照)、DNAを高分子担体に固定化してなる吸着剤(特開昭61-226059号公報参照)、アニオン性官能基を有する化合物を水不溶性多孔

質体に固定化してなる吸着剤(特開昭64-68272号公報および特開平1-181875号公報参照)などが知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記の特開昭62-242628号公報に記載されているプロテインA固定化免疫吸着剤は、血液、血漿などの体液から免疫グロブリンおよび免疫複合体を吸着除去するためのものであり、免疫複合体を選択的に吸着除去する能力を有しておらず、人体にとって有用な免疫グロブリンをも吸着除去してしまう。また、プロテインAは黄色ブドウ球菌由来の生理活性タンパク質であり、①製品コストがかかること、②担体上への固定化時、滅菌時、固定化後の保存時の取り扱い条件によっては生理活性の失活を起こし易いこと、③血液、血漿などの体液と接触させて使用する際にプロテインAが溶出した場合、溶出したプロテインAが人体に対して重篤な症状を引き起こす恐れがあることなどの欠点がある。

【0005】特開昭57-122875号公報に記載されている、免疫グロブリンおよび、または免疫複合体の吸着剤は、抗DNA抗体と免疫複合体を高率で吸着除去できることが記載されているが、該吸着剤は抗DNA抗体と免疫複合体を選択的に吸着除去する能力を有しておらず、やはり人体にとって有用な免疫グロブリンをも高率に吸着除去してしまうという欠点がある。

【0006】特開昭61-226059号公報に記載されているDNA固定化吸着剤は、原料として天然物から抽出したDNAを使用することとなるので、①DNAの純度にばらつきがあること、②製品コストがかかること、③血液、血漿などの体液と接触させて使用する際にDNAが体液中に溶出した場合、体液中の抗DNA抗体と免疫複合体を形成して病状を悪化させる可能性があることなどの欠点がある。

【0007】特開昭64-68272号公報に記載されている抗DNA抗体用の吸着体および特開平1-181875号公報に記載されている免疫複合体用の吸着体は、担体に固定化するアニオン性官能基を有する化合物として、ペプチドのポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、あるいはアミノ酸のグリシンが使用できることが記載されているが、該ペプチドあるいはアミノ酸を固定化した吸着剤は吸着能力が十分でなく、さらなる吸着能力の向上が望まれている。

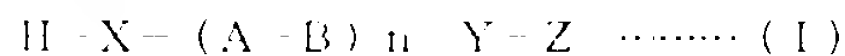
【0008】このように従来知られている抗DNA抗体および、または免疫複合体用の吸着剤では、吸着特異性、安全性、製造コスト、吸着能力などの観点から、前記の抗DNA抗体および、または免疫複合体が体液中に出現している疾患の治療に使用するには適していない。

【0009】本発明の1つの目的は、抗DNA抗体および、または免疫複合体と特異的に結合する能力を有するペプチドを提供することにある。本発明の他の1つの目

的は、血液、血漿などの体液より人体にとって有用な成分を吸着除去することなく、抗DNA抗体および、または免疫複合体を選択的に吸着除去可能であり、かつ滅菌処理時や保存時における吸着除去能力の低下が極めて少なく、しかも安全性の高い吸着剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、上記の目的は、①下記の一般式(I)



(式中、AはTrpおよびPheよりなる群から選ばれるアミノ酸残基もしくは該群より選ばれる少なくとも1種のアミノ酸残基の2個からなるペプチド断片を表し；BはTrp、Phe、AspおよびGluよりなる群から選ばれるアミノ酸残基を表し；XおよびYは一方が単結合を表すか、またはAsp、Glu、Arg、LysおよびHisよりなる群から選ばれるアミノ酸残基もしくは該群から選ばれる少なくとも1種のアミノ酸残基の2～10個からなるペプチド断片を表し、他方がAsp、Glu、Arg、LysおよびHisよりなる群から選ばれるアミノ酸残基もしくは該群から選ばれる少なくとも1種のアミノ酸残基の2～10個からなるペプチド断片を表し；Zは水酸基またはアミノ基を表し；nは2～5の整数を表す。)で表されるペプチドを提供することによって達成され、また、②該ペプチドを担体上に固定化してなる吸着剤を提供することによって達成される。

【0011】本明細書においては各種アミノ酸残基を次の略号で記述する

Arg: L-アルギニン残基

Asp: L-アスパラギン酸残基

Glu: L-グルタミン酸残基

His: L-ヒスチジン残基

Lys: L-リジン残基

Phe: L-フェニルアラニン残基

Trp: L-トリプトファン残基

【0012】また本明細書においては、常法に従ってペプチドのアミノ酸配列を、そのN末端のアミノ酸残基が左側に位置し、C末端のアミノ酸残基が右側に位置するように記述する。

【0013】本発明のペプチドは下記の一般式(II)



(式中、A、Bおよびnは前記の定義と同じ。)で表される4～15個のアミノ酸残基からなるペプチド断片を含有することにより、抗DNA抗体および、または免疫複合体と特異的に結合する能力を発現する。一般式(I)においてnが6以上の整数であるペプチド断片は、合成が煩雑となり、また生体に対する抗原性が高くなるので好ましくない。また、nが1であるペプチド断片は、抗DNA抗体および、または免疫複合体との結合能力が不十分であるので好ましくない。

【0014】一般式(II)で表されるペプチド断片としては、例えば、次式のアミノ酸配列で表されるペプチド断片を挙げることができる。式(1): Trp-Trp-Phe-Trp-Trp-Phe (配列番号: 1)、式(2): Phe-Phe-Asp-Phe-Phe-Asp-Phe-Phe-Asp (配列番号: 2)、式(3): Phe-Glu-Phe-Glu-Phe-Glu-Phe-Glu (配列番号: 3)、式(4): Trp-Trp-Asp-Trp-Trp-Asp-Trp-Trp-Asp (配列番号: 4)、式(5): Trp-Trp-Glu-Trp-Trp-Glu-Trp-Trp-Glu (配列番号: 5)、式(6): Trp-Phe-Phe-Trp-Phe-Phe (配列番号: 6)、式(7): Trp-Phe-Trp-Phe-Trp-Phe (配列番号: 7)、式(8): Phe-Asp-Phe-Asp-Phe-Asp-Phe-Asp-Phe-Asp (配列番号: 8)、式(9): Phe-Glu-Phe-Glu-Phe-Glu-Phe-Glu-Phe-Glu (配列番号: 9)、式(10): Trp-Glu-Trp-Glu-Trp-Glu-Trp-Glu-Trp-Glu (配列番号: 10)、式(11): Trp-Asp-Trp-Asp-Trp-Asp-Trp-Asp-Trp-Asp (配列番号: 11)、式(12): Trp-Phe-Asp-Trp-Phe-Asp-Trp-Phe-Asp (配列番号: 12)、式(13): Trp-Phe-Glu-Trp-Phe-Glu-Trp-Phe-Glu-Trp-Phe-Glu (配列番号: 13)

【0015】一般式(I)におけるXおよびYは前記のとおり定義されるが、一般式(II)で表されるペプチド断片にXおよびYを付加することにより該ペプチド断片に親水性が付与されるため、一般式(I)で表されるペプチドが担体上に効率良く固定化されるようになる。また、一般式(I)で表されるペプチドを担体上に固定化した吸着剤を、血液、血漿などの体液と接触させて使用した場合、該ペプチドが遊離して体内に混入したとしても、XおよびYの付加により該ペプチドに親水性が付与されていることから尿中に排泄され易く、生体に対する抗原性が低く安全である。XおよびYの両方が単結合である場合、またはXおよびYのいずれかが上記で定義されたものと異なるアミノ酸残基またはペプチド断片である場合には、一般式(I)で表されるペプチドを担体上に固定化した吸着剤は、滅菌処理により抗DNA抗体および、または免疫複合体の吸着除去能力が著しく低下する場合がある。

【0016】一般式(I)におけるXおよびYが表すペプチド断片としては、例えば、次のペプチド断片を挙げることができる。-Asp-Asp-, -Glu-Glu-, -Lys-Lys-, -His-His-, -Arg-Arg-, -Asp-Glu-, -Glu-Asp-, -Glu-Lys-, -Lys-Glu-, -His-Asp-, -Asp-His-, -His-Lys-, -Lys-His-, -Arg-Lys-, -Lys-Arg-, -(Asp)-, -(Arg)-, -(Lys)-, -(Glu)-, -(His)-, -Lys-Glu-Glu-Asp-, -Asp-Glu-His-Lys-, -(Asp):-, -(Lys):-, -(Glu):-, -(His):-, -(Arg):-, -Lys-Glu-His-Arg-Asp-Lys-Lys-Glu-, -Lys-Glu-Glu-Asp-Arg-Lys-Lys-His-

【0017】一般式(I)で表されるペプチドの合成は、ペプチド合成において通常用いられる方法、例えば固相合成法、段階的伸長法またはフラグメント縮合法の

ような液相合成法により行われるが、固相合成法により行うのが操作上簡便である。例えば、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (Journal of the American Chemical Society)、第85巻、第2149～2154頁 (1963年)；日本生化学会編「生化学実験講座1 タンパク質の化学IV 化学修飾とペプチド合成」(昭和52年11月15日、(株)東京化学同人発行)、第207～495頁；日本生化学会編「続生化学実験講座2 タンパク質の化学(下)」(昭和62年5月20日、(株)東京化学同人発行)、第641～694頁参照。

【0018】一般式(1)で表されるペプチドの固相合成法による製造は、例えば、反応溶媒に不溶性であるスチレン-ジビニルベンゼン共重合体などの重合体に、目的とするペプチドのC末端側からN末端方向に向かって、対応するアミノ酸を該アミノ酸が有する α -カルボキシル基以外の α -アミノ基などの官能基を保護したうえで縮合させて結合させる操作と、該結合したアミノ酸における α -アミノ基などのペプチド結合を形成するアミノ基が有する保護基を除去する操作を順次繰返すこと

によってペプチド鎖を伸長させ、目的とするペプチドに対応するペプチド鎖を形成し、次いで該ペプチド鎖を重合体から脱離させ、かつ保護されている官能基から保護基を除去することにより目的とするペプチドを得ることができる。必要に応じてこのペプチドをさらに精製することによって、より純度の高いものが得られる。ペプチドの精製は逆相高速液体クロマトグラフィーで行うのが効果的である。

【0019】一般式(1)で表されるペプチドは担体上に効率的に固定化され、得られた吸着剤は抗DNA抗体および/または免疫複合体が関与する疾病患者の血液、血漿などの体液より人体にとって有用な成分を吸着除去することなく、抗DNA抗体および/または免疫複合体を選択的に吸着除去することができる。一般式(1)で表されるペプチドを固定化する際に使用する担体としては、親水性の表面を有し、かつペプチドとの間で共有結合を形成させるために利用し得るアミノ基、カルボキシル基、水酸基などの反応性の官能基を有するものが好ましい。また、上記の担体は血液、血漿などの体液に不溶性であり、多孔性であるものが好ましい。抗DNA抗体および/または免疫複合体を吸着させ得る有効表面積が広い多孔性の担体としては、排除限界タンパク質分子量が約 $10^5 \sim 10^6$ の範囲内であるか、または平均細孔径が約 $50 \sim 1000 \text{ nm}$ の範囲内であるものを使用するのが好ましい。担体は粒子状、繊維状、シート状、中空糸状などの任意の形状であることができる。

【0020】かかる担体としては、例えば、CM-セルロースロファインCH(排除限界タンパク質分子量：約 3×10^5 、生化学工業(株)販売)などのセルロース系担体、CM-トヨパール650C(排除限界タンパク質分

子量： 5×10^5 、東ソー(株)製)などのポリヒニールアルコール系担体、CM-トリシアクリルM(CM-Trisacryl M)(排除限界タンパク質分子量： 1×10^7 、スウェーデン国ファルマシア-LKB(Pharmacia-LKB)社製)などのポリアクリルアミド系担体、セファロースCL-4B(Sephacrose CL-4B)(排除限界タンパク質分子量： 2×10^7 、スウェーデン国ファルマシア-LKB(Pharmacia-LKB)社製)などのアガロース系担体などの有機質担体、およびCPG-100(1000)(排除限界タンパク質分子量： 1×10^6 、平均細孔径： 1000 nm 、米国エレクトロニクス・クレオニクス(Electro-nucleonics)社製)などの多孔性ガラスなどの無機質担体が挙げられる。

【0021】一般式(1)で表されるペプチドの担体上への固定化は、一般にペプチドまたはタンパク質を担体上に固定化する場合に採用される方法に従って行われる。その固定化方法としては、例えば、担体が有するカルボキシル基をN-ヒドロキシコハク酸イミドと反応させることによって、スクシンイミドオキシカルボニル基に変換し、これに一般式(1)で表されるペプチドをアミノ基の部分で反応させる方法(活性エステル法)、担体が有するアミノ基またはカルボキシル基にジシクロヘキシルカルボジイミドなどの縮合試薬の存在下で、一般式(1)で表されるペプチドのカルボキシル基またはアミノ基を縮合反応させる方法(縮合法)、担体と一般式(1)で表されるペプチドとをグルタルアルデヒドなどの2個以上の官能基を有する化合物を用いて架橋する方法(担体架橋法)などが挙げられる。なかでも、活性エステル法による固定化方法か、一般式(1)で表されるペプチドと抗DNA抗体および/または免疫複合体との結合能力をほとんど低下させることなく該ペプチドを担体上に固定化することが可能なため好ましい。

【0022】一般式(1)で表されるペプチドの担体上への固定化量としては、得られる吸着剤が抗DNA抗体および/または免疫複合体の有意量を効果的に吸着し得るためには、通常約 3×10^{-8} モル/g(担体)以上であることが好ましく、担体上に固定化された一般式(1)で表されるペプチドが抗DNA抗体および/または免疫複合体の吸着に有効に利用されるためには、約 $1 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-5}$ モル/g(担体)の範囲内であるのがより好ましい。

【0023】抗DNA抗体および/または免疫複合体の除去は、一般式(1)で表されるペプチドを担体上に固定化して得られる吸着剤を、抗DNA抗体および/または免疫複合体を含む血液、血漿などの体液と接触させて、吸着剤に抗DNA抗体および/または免疫複合体を吸着させることによって行われる。例えば、吸着剤はカラムに充填して使用する。この目的で使用するカラムは、血液回路と容易に接続し得る形状の入口部と出口部を有し、かつ入口部と吸着剤層の間および出口部と吸着

削層の間にそれぞれポリエステルなどの材質のフィルターを備えていることが望ましい。

【0024】カラムの材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリメチルメタクリレートなどが例示される。これらのうちポリプロピレンおよびポリカーボネートのカラムが、オートクレーブ滅菌、γ線滅菌などの滅菌処理に付することができる点において特に好適である。

【0025】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明するが、本発明は実施例により限定されるものではない。

【0026】実施例1～15、比較例1

表1で表されるペプチドをペプチド自動合成装置（米国アプライド・バイオシステムズ（Applied Biosystems）社製モデル430A（Model 430A））を用いて固相合成法により合成した。4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル基を0.85ミリモル/g（樹脂）の割合で有するスチレン-ジビニルベンゼン共重合体（スチレンとジビニルベンゼンの構成比（モル比）：99対1）からなる粒状樹脂（米国アプライド・バイオシステムズ（Applied Biosystems）社製HMPレジン）を0.29g用い、*

*これに表2に示す一連の操作に従って、目的とするペプチドのC末端側からN末端方向に向かって、対応する順序でL-アルギニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒスチジン、L-リジン、L-フェニルアラニンおよびL-トリプトファンを結合させた。縮合反応において上記のアミノ酸は、それぞれ9-フルオレニルメトキシカルボニル-N-4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル-L-アルギニン、9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-アスパラギン酸-β-セーブチルエステル、9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-グルタミン酸-α-セーブチルエステル、9-フルオレニルメトキシカルボニル-N-ε-トリチル-L-ヒスチジン、N-α-9-フルオレニルメトキシカルボニル-N-ε-トリチル-L-リジン、9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-フェニルアラニンおよび9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-トリプトファンとして用い、それらの使用量は基質に対して約2倍モル量とした。

【0027】

【表1】

一般式（I）で示されるペプチド						
実施例 または 比較例		X	(A-B) n	Y	Z	配列 番号
実施例 1	--		-(Trp-Trp-Phe) ₂	-Lys-Lys-	OH	14
実施例 2	-Lys-Lys-		"	-Asp-Asp-	OH	15
実施例 3	-His-		"	-(Lys) ₅ -	OH	16
実施例 4	-Lys-Lys-		-(Phe-Phe-Asp) ₄ -	-Arg-	OH	17
実施例 5	(Asp) ₅ -		"	—	OH	18
実施例 6	-Asp-		"	-Lys-Lys-	OH	19
実施例 7	-(His) ₅		-(Phe-Glu) ₄ -	-Glu-	OH	20
実施例 8	(Lys) ₅ -		"	—	OH	21
実施例 9	--		"	-Arg-Arg-	OH	22
実施例 10	-Lys-Lys-		-(Trp-Trp-Asp) ₃ -	—	OH	23
実施例 11	-Asp-		"	-Lys-Asp- Glu-His-	OH	24
実施例 12	Lys-Lys		"	-Asp-Glu-	OH	25
実施例 13	-Lys-Lys-		-(Trp-Trp-Glu) ₂ -	—	OH	26
実施例 14	-(Glu) ₁₀		"	-Asp-	OH	27
実施例 15	-Asp-Glu-		"	-(His) ₅ -	OH	28
比較例 1	--		-(Trp-Trp-Asp) ₃ -	--	OH	4

【0028】

※ ※ 【表2】

工程	使用した溶媒および ／または試薬	時間 (分)	回数 (回)
① 9-フルオロニトロカル ボニル基の除去	ヒパリンを20%含有 するN-アセチルピロリドン	20	1
② 洗浄	N-アセチルピロリドン	5	1
③ 縮合	アミノ酸を含有するN- アセチルピロリドン	60	1
④ 洗浄	N-アセチルピロリドン	3	1

【0029】全てのアミノ酸についての反応操作が終了した後、得られた樹脂をガラスフィルター上でジクロロメタンおよびメタノールを用いて順次洗浄し、次いで真空乾燥することによって乾燥樹脂を得た。バイアル瓶中で、乾燥樹脂600mgとトリフルオロ酢酸10ml、水0.5ml、チオアニソール0.5ml、エタングチオール0.25mlおよびフェノール0.75gを混合した。室温で20時間放置後、混合物をガラスフィルターで濾過し、濾液にジエチルエーテルを加え、遠心することにより白い沈殿物を得た。得られた沈殿物を真空乾燥した後、2規定の酢酸水溶液で抽出し、抽出液を凍結乾燥することによりペプチドを得た。

【0030】得られたペプチドを分析用高速液体クロマ*

*トグラフィー（カラム：粒径5 μ mのオクタデシル化シリカゲル充填カラム（内径：4.6mm、長さ：100mm、東ソー（株）製 TSKgel ODS-80TM(CT)）；移動相：トリフルオロ酢酸を0.05容量%含有するアセトニトリルと水の混合溶媒（アセトニトリルの濃度は30分間で5容量%から50容量%になるように漸次変化させた。）；流速：1ml/分；検出法：波長210nmにおける吸光度）に付したところ、いずれも単一のピークが示された。これらのペプチドについてFAB（高速原子衝撃）法マスマスペクトルにより求めたペプチドの分子量およびアミノ酸配列より計算した理論値を表3に示す。

【0031】

【表3】

実施例または 比較例	FAB法マスマスペクトル により求められた分子量	理論値
実施例 1	1314	1313.53
実施例 2	1544	1543.70
実施例 3	1835	1835.18
実施例 4	2068	2068.26
実施例 5	2232	2231.17
実施例 6	2027	2027.16
実施例 7	1938	1937.97
実施例 8	1764	1764.02
実施例 9	1436	1435.53
実施例 10	1737	1736.86
実施例 11	2105	2105.12
実施例 12	1981	1981.07
実施例 13	1779	1778.94
実施例 14	2929	2928.83
実施例 15	2453	2452.60
比較例 1	1481	1480.52

【0032】実施例16～30、比較例2

実施例1～15および比較例1で得られたペプチドを、それぞれ次に示す方法で担体上に固定化することにより、吸着剤を製造した。

〔担体にセルロース粒子を使用する場合〕無水ジオキサン（市販のジオキサンを金属ナトリウムの存在下で蒸留したもの）50ml中に、セルロース粒子（チッソ（株）製、CMセルロースフェインCL）10gを懸濁し、得られた懸濁液にN-ヒドロキシコハク酸イミド0.5gおよびジシクロヘキシルカルボジイミド1.0gを加え、混

合物を室温で一晩振盪攪拌した。得られた混合物を0.02モル/lのリン酸塩緩衝液（pH7.4）で洗浄し、吸引濾過した。得られた粒子を、実施例1、2、4～8、10、11、13、14または比較例1で得られたペプチドを20mg含有する0.02モル/lのリン酸塩緩衝液（pH7.4）20mlと混合し、この混合物を4℃で一晩攪拌することにより、該ペプチドが固定化された吸着剤が得られた。さらに、得られた混合物を吸引濾過し、その濾液を分析用逆相高速液体クロマトグラフィーに付すことにより、担体上へのペプチドの固定化率を

求めた。

【0033】〔担体にポリビニルアルコール粒子を使用する場合〕上記の担体にセルロース粒子を使用する場合の方法において、セルロース粒子10gの代わりにポリビニルアルコール粒子（東ソー（株）製CM-トヨパール650C）10gを用いる以外は同様な方法により、実施例3または12で得られたペプチドが固定化された吸着剤が得られた。

【0034】〔担体に多孔性ガラス粒子を使用する場合〕多孔性ガラス粒子〔米国エレクトロ・ニュークレオニクス（Electro-nucleonics）社製CPG-10-1000〕10gを、 γ -アミノプロピルトリエトキシシランを5ml含有するトルエン溶液100ml中で24時間加熱還流下に反応させた。得られた混合物を無水ジオキサンで洗浄し、吸引濾過した。得られた粒子を無水ジオキサン100ml中に懸濁し、この懸濁液に無水コハク酸*

*3gを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を無水ジオキサンで洗浄し、吸引濾過した。得られた粒子を無水ジオキサン50ml中に懸濁し、この懸濁液にN-ヒドロキシコハク酸イミド0.5gおよびジシクロヘキシルカルボジイミド1.0gを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を0.02モル/lのリン酸塩緩衝液（pH7.4）で洗浄し、吸引濾過した。得られた粒子を実施例9または15で得られたペプチドを20mg含有する0.02モル/lのリン酸塩緩衝液（pH7.4）20mlと混合し、この混合物を4℃で一晩攪拌することにより、該ペプチドが固定化された吸着剤が得られた。使用したペプチドおよび粒子状担体ならびに担体上へのペプチドの固定化率を表4に示す。

【0035】

【表4】

実施例または比較例	ペプチド	粒子状担体	固定化率 (%)
実施例16	実施例1で得られたもの	セロース粒子	約100
実施例17	実施例2で得られたもの	セロース粒子	約98
実施例18	実施例3で得られたもの	ポリビニルアルコール粒子	約99
実施例19	実施例4で得られたもの	セロース粒子	約98
実施例20	実施例5で得られたもの	セロース粒子	約95
実施例21	実施例6で得られたもの	セロース粒子	約99
実施例22	実施例7で得られたもの	セロース粒子	約92
実施例23	実施例8で得られたもの	セロース粒子	約99
実施例24	実施例9で得られたもの	多孔性ガラス粒子	約94
実施例25	実施例10で得られたもの	セロース粒子	約100
実施例26	実施例11で得られたもの	セロース粒子	約98
実施例27	実施例12で得られたもの	ポリビニルアルコール粒子	約99
実施例28	実施例13で得られたもの	セロース粒子	約100
実施例29	実施例14で得られたもの	セロース粒子	約93
実施例30	実施例15で得られたもの	多孔性ガラス粒子	約92
比較例2	比較例1で得られたもの	セロース粒子	約61

【0036】表4より、比較例2のように一般式（1）においてXおよびYの両方が単結合であるペプチドの場合は、担体上への固定化率が低いことが明らかである。

【0037】試験例1

慢性関節リウマチ患者の血漿3mlに実施例16～30で得られた吸着剤1g、またはコントロールとして未処理の粒子状担体〔セルロース粒子：チッソ（株）製CM-セルロファイン、ポリビニルアルコール粒子：東ソー（株）製CM-トヨパール650C、多孔性ガラス粒子：米国エレクトロ・ニュークレオニクス（Electro-nucleonics）社製CPG-10-1000〕1gを加え、*

*37℃で2時間懸濁させた。得られた懸濁物を遠心分離し、上清を得た。得られた上清中のグロブリン、アルブミン濃度をA/Gテストキット（A/GBテストワコー、和光純薬（株）製）を用いて、免疫複合体濃度を免疫複合体検出試薬キット〔免疫複合体（C1q-1gG）「クラレ」、イムノメディックス（Immunomedics）社製〕を用いて測定し、吸着除去率を次式の数1より算出した結果を表5に示す。

【0038】

【数1】

$$\text{吸着除去率 (\%)} = \frac{\text{コントロール液の濃度} - \text{試験液の濃度}}{\text{コントロール液の濃度}} \times 100$$

【0039】比較のために、実施例16～30で得られた吸着剤の代わりに、トリプトファン、ポリグルタミン酸あるいはポリアスパラギン酸を担体上に固定化した吸着剤を使用して、上記と同様な吸着実験を行った結果を★5)

★合わせて表5に示す。なお、トリプトファン固定化吸着剤は、トリプトファン20mg（協和発酵工業社製）を用いた以外には実施例16と同様な方法で調製したもの（担体上へのトリプトファンの固定化率：約80%）を

13

14

使用し、ポリグルタミン酸固定化吸着剤およびポリアスパラギン酸固定化吸着剤は、実施例1と同様の方法で合成した、ポリグルタミン酸 (Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu、FAB法マスペクトルにより求めた分子量：1567) およびポリアスパラギン酸 (Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp、FAB法マスペクトルにより求めた分子量：14 *

*00) 20mgを用いた以外には、実施例16と同様な方法で調製したもの (担体上へのポリグルタミン酸の固定化率：約95%、ポリアスパラギン酸の固定化率：約93%) を使用した。

【0040】

【表5】

吸着剤	アルブミン 吸着除去率 (%)	グロブリン 吸着除去率 (%)	免疫複合体 吸着除去率 (%)
実施例16で得られたもの	2	8	59
実施例17で得られたもの	3	3	55
実施例18で得られたもの	0	5	54
実施例19で得られたもの	1	7	59
実施例20で得られたもの	2	7	55
実施例21で得られたもの	4	8	56
実施例22で得られたもの	2	8	53
実施例23で得られたもの	0	8	52
実施例24で得られたもの	3	4	58
実施例25で得られたもの	2	5	65
実施例26で得られたもの	5	5	59
実施例27で得られたもの	1	6	62
実施例28で得られたもの	0	7	63
実施例29で得られたもの	3	6	60
実施例30で得られたもの	4	4	59
トリプトファン固定化吸着剤	3	57	54
ポリグルタミン酸固定化吸着剤	4	6	14
ポリアスパラギン酸固定化吸着剤	2	4	16

【0041】試験例2

試験例1において、慢性関節リウマチ患者血漿を用いる代わりにSLE患者血漿を用いた以外は同様な方法で血漿の懸濁処理を行い、得られた上清中のアルブミン、グ

ロブリン、免疫複合体の濃度を測定し、吸着除去率を算出した結果を表6に示す。

【0042】

【表6】

吸着剤	アルブミン 吸着除去率 (%)	グロブリン 吸着除去率 (%)	免疫複合体 吸着除去率 (%)
実施例16で得られたもの	0	6	73
実施例17で得られたもの	0	7	72
実施例18で得られたもの	5	3	79
実施例19で得られたもの	4	8	79
実施例20で得られたもの	1	0	80
実施例21で得られたもの	2	5	81
実施例22で得られたもの	0	3	75
実施例23で得られたもの	2	6	70
実施例24で得られたもの	4	7	70
実施例25で得られたもの	5	8	76
実施例26で得られたもの	0	3	71
実施例27で得られたもの	6	5	79
実施例28で得られたもの	2	3	84
実施例29で得られたもの	1	4	80
実施例30で得られたもの	0	4	82
トリプトファン固定化吸着剤	3	71	69
ポリグルタミン酸固定化吸着剤	0	4	18
ポリアスパラギン酸固定化吸着剤	2	4	14

【0043】表5および表6から、本発明の吸着剤の使用により、人体にとって有用なアルブミンおよびグロブリンをほとんど吸着除去することなく、選択的に免疫複

★合体を吸着除去できることが明らかである。

【0044】試験例3

試験例1において、慢性関節リウマチ患者血漿を用いる

15

代わりに抗二重鎖デオキシリボ核酸抗体（以下、抗dsDNA抗体という）が高値を示すSLE患者の血漿を用いた以外は同様な方法で血漿の懸濁処理を行い、得られた上清中のアルブミン、グロブリン、抗dsDNA抗体の濃度を測定し、吸着除去率を算出した結果を表7に示す。抗dsDNA抗体濃度は鈴木らの方法〔SRL室函、第8巻、24頁（1984年）参照〕に従って測定した。

【0045】比較のために、実施例16～30で得られた吸着剤の代わりに、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸あるいはグリシンを担体上に固定化した吸着剤を*10

16

*使用して、上記と同様な実験を行った結果を合わせて表7に示す。なお、ポリグルタミン酸固定化吸着剤およびポリアスパラギン酸固定化吸着剤は、試験例1、2で用いたものと同じものを使用し、グリシン固定化吸着剤は、グリシン（協和発酵工業社製）20mgを用いた以外には実施例16と同様な方法で調製したもの（担体上へのグリシンの固定化率：約80%）を使用した。

【0046】

【表7】

吸着剤	アルブミン 吸着除去率 (%)	グロブリン 吸着除去率 (%)	抗dsDNA抗体 吸着除去率 (%)
実施例16で得られたもの	2	10	8.2
実施例17で得られたもの	5	6	6.5
実施例18で得られたもの	2	7	6.4
実施例19で得られたもの	1	5	6.9
実施例20で得られたもの	6	7	6.6
実施例21で得られたもの	4	4	7.0
実施例22で得られたもの	3	8	6.5
実施例23で得られたもの	2	7	6.3
実施例24で得られたもの	4	4	6.8
実施例25で得られたもの	2	3	7.4
実施例26で得られたもの	0	5	6.8
実施例27で得られたもの	5	5	6.9
実施例28で得られたもの	0	7	7.1
実施例29で得られたもの	3	8	7.0
実施例30で得られたもの	5	4	6.8
ポリグルタミン酸固定化吸着剤	5	12	2.7
ポリアスパラギン酸固定化吸着剤	7	9	3.6
グリシン固定化吸着剤	4	6	1.5

【0047】試験例4

試験例1において、慢性関節リウマチ患者血漿を用いる代わりに、抗一重鎖デオキシリボ核酸抗体（以下、抗ssDNA抗体という）が高値のSLE患者血漿を用いた以外は同様な方法で血漿の懸濁処理を行い、得られた上*

※清中のアルブミン、グロブリン、抗ssDNA抗体の濃度〔SRL室函、第8巻、24頁（1984年）参照〕を測定し、吸着除去率を算出した結果を表8に示す。

【0048】

【表8】

吸着剤	アルブミン 吸着除去率 (%)	グロブリン 吸着除去率 (%)	抗ssDNA抗体 吸着除去率 (%)
実施例16で得られたもの	3	2	8.1
実施例17で得られたもの	2	7	8.2
実施例18で得られたもの	5	0	7.3
実施例19で得られたもの	4	4	7.8
実施例20で得られたもの	2	0	8.2
実施例21で得られたもの	2	2	7.8
実施例22で得られたもの	5	9	7.5
実施例23で得られたもの	0	2	7.3
実施例24で得られたもの	4	7	7.0
実施例25で得られたもの	0	8	7.8
実施例26で得られたもの	0	3	7.9
実施例27で得られたもの	5	5	8.2
実施例28で得られたもの	4	6	8.4
実施例29で得られたもの	0	1	7.8
実施例30で得られたもの	2	6	8.2
ポリグルタミン酸固定化吸着剤	6	12	3.5
ポリアスパラギン酸固定化吸着剤	6	10	2.8
グリシン固定化吸着剤	5	7	1.9

【0049】表7および表8から、本発明の吸着剤の使用により、人体にとって有用なアルブミンおよびグロブリンをほとんど吸着除去することなく、選択的に抗DNA抗体を吸着除去できることが明らかである。

【0050】試験例5

試験例1において、実施例25、実施例26および比較例2で得られた吸着剤およびオートクレーブ滅菌処理した上記吸着剤を用いる以外は同様な方法で血漿の懸濁処理を行い、得られた上清中のアルブミン、グロブリン、*

*免疫複合体の濃度を測定し、吸着除去率を算出した結果を表9に示す。なお、オートクレーブ滅菌処理した吸着剤としては、ペプチドを固定化した吸着剤1gを塩化ナトリウムを0.15モル/l含有する0.02モル/lのリン酸緩衝液(pH7.4)5ml中に懸濁し、オートクレーブ滅菌器中で加圧下に121℃で20分間熱処理したものを使用した。

【0051】

【表9】

吸着剤	アルブミン 吸着除去率 (%)	グロブリン 吸着除去率 (%)	免疫複合体 吸着除去率 (%)
オートクレーブ滅菌処理前			
実施例25で得られたもの	2	5	6.5
実施例26で得られたもの	5	5	5.9
比較例2で得られたもの	3	7	3.2
オートクレーブ滅菌処理後			
実施例25で得られたもの	5	7	5.9
実施例26で得られたもの	2	9	5.2
比較例2で得られたもの	6	6	1.2

【0052】この結果より、比較例2の吸着剤のように一般式(1)においてXおよびYの両方が単結合であるペプチドを固定化した吸着剤は、オートクレーブ滅菌処理により免疫複合体の吸着除去能力が著しく低下するのに対して、本発明の吸着剤はオートクレーブ滅菌処理後も免疫複合体の吸着除去能力を十分保持していることが明らかである。

【0053】試験例6

※試験例3において、実施例25、実施例26および比較例2で得られた吸着剤およびオートクレーブ滅菌処理した上記吸着剤を用いる以外は同様な方法で血漿の懸濁処理を行い、得られた上清中のアルブミン、グロブリン、抗dsDNA抗体の濃度を測定し、吸着除去率を算出した結果を表10に示す。

【0054】

【表10】

19

20

吸着剤	アルブミン 吸着除去率 (%)	グロブリン 吸着除去率 (%)	抗dsDNA抗体 吸着除去率 (%)
オートクレーブ滅菌処理前			
実施例25で得られたもの	2	3	7.4
実施例26で得られたもの	0	5	6.8
比較例2で得られたもの	1	9	4.1
オートクレーブ滅菌処理後			
実施例25で得られたもの	5	8	7.2
実施例26で得られたもの	2	9	6.3
比較例2で得られたもの	3	5	1.4

【0055】この結果より、比較例2の吸着剤のように一般式(I)においてXおよびYの両方が単結合であるペプチドを固定化した吸着剤は、オートクレーブ滅菌処理により抗DNA抗体の吸着除去能力が著しく低下するのに対して、本発明の吸着剤はオートクレーブ滅菌処理後も抗DNA抗体の吸着除去能力を十分保持していることが明らかである。

【0056】

【発明の効果】本発明によれば、抗DNA抗体および/または免疫複合体と特異的に結合する能力を有するペプチドが提供される。該ペプチドを担体上に固定化した吸着剤は、体液中より人体にとって有用な成分を吸着除去することなく、抗DNA抗体および/または免疫複合体を選択的に吸着除去することが可能であり、抗DNA抗体および/または免疫複合体が関与する疾患の治療に有用である。

【0057】

【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Trp Phe Trp Trp Phe

1

5

【0058】配列番号：2

配列の長さ：12

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Phe Phe Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp

1

5

10

【0059】配列番号：3

配列の長さ：8

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

*

配列

Phe Glu Phe Glu Phe Glu Phe Glu

1

5

【0060】配列番号：4

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Trp Asp Trp Trp Asp Trp Trp Asp

1

5

【0061】配列番号：5

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Trp Glu Trp Trp Glu Trp Trp Glu

1

5

【0062】配列番号：6

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Phe Phe Trp Phe Phe

1

5

【0063】配列番号：7

40) 配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Phe Trp Phe Trp Phe

1

5

【0064】配列番号：8

配列の長さ：10

配列の型：アミノ酸

*50) トポロジー：直鎖状

21

配列の種類：ペプチド

配列

Phe Asp Phe Asp Phe Asp Phe Asp Phe Asp
1 5 10

【0065】配列番号：9

配列の長さ：10

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Phe Glu Phe Glu Phe Glu Phe Glu Phe Glu
1 5 10

【0066】配列番号：10

配列の長さ：10

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Glu Trp Glu Trp Glu Trp Glu Trp Glu
1 5 10

【0067】配列番号：11

配列の長さ：10

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Asp Trp Asp Trp Asp Trp Asp Trp Asp
1 5 10

【0068】配列番号：12

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Phe Asp Trp Phe Asp Trp Phe Asp
1 5

【0069】配列番号：13

配列の長さ：12

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Lys Lys Phe Phe Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp Arg
1 5 10 15

【0074】配列番号：18

配列の長さ：17

配列の型：アミノ酸

配列

Asp Asp Asp Asp Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp Phe Phe

22

* 配列

Trp Phe Glu Trp Phe Glu Trp Phe Glu Trp Phe Glu
1 5 10

【0070】配列番号：14

配列の長さ：8

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Trp Trp Phe Trp Trp Phe Lys Lys
1 5

【0071】配列番号：15

配列の長さ：10

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Lys Lys Trp Trp Phe Trp Trp Phe Asp Asp
1 5 10

【0072】配列番号：16

配列の長さ：12

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

His Trp Trp Phe Trp Trp Phe Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10

【0073】配列番号：17

30 配列の長さ：15

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

40

*

※トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

※

(13)

特開平6-192290

23

24

1

5

10

15

Asp

【0075】配列番号：19

配列の長さ：15

配列の型：アミノ酸

*トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

*

配列

Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp Phe Phe Asp Lys Lys

1

5

10

15

【0076】配列番号：20

配列の長さ：14

配列の型：アミノ酸

*トポロジー：直鎖状

10 配列の種類：ペプチド

*

配列

His His His His His Phe Glu Phe Glu

Phe Glu Phe Glu Glu

1

5

10

【0077】配列番号：21

配列の長さ：13

配列の型：アミノ酸

★トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

★

配列

Lys Lys Lys Lys Lys Phe Glu Phe Glu Phe Glu Phe Glu

1

5

10

【0078】配列番号：22

配列の長さ：10

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

☆配列の種類：ペプチド

配列

Lys Lys Trp Trp Asp Trp Trp Asp Trp Trp Asp

1

5

10

配列

Phe Glu Phe Glu Phe Glu Phe Glu Arg Arg

1

5

10

【0079】配列番号：23

配列の長さ：11

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

30 配列の種類：ペプチド

☆

配列

Asp Trp Trp Asp Trp Trp Asp Trp Trp Asp Lys Asp Glu His

1

5

10

【0081】配列番号：25

配列の長さ：13

配列の型：アミノ酸

◆トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

◆

配列

Lys Lys Trp Trp Asp Trp Trp Asp Trp Trp Asp Asp Glu

1

5

10

【0082】配列番号：26

配列の長さ：11

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

* 配列

Lys Lys Trp Trp Glu Trp Trp Glu Trp Trp Glu

1

5

10

【0083】配列番号：27

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

50 配列の種類：ペプチド

25

26

配列

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Trp Trp Glu Trp Trp Glu

1

5

10

15

Trp Trp Glu Asp

20

【0084】配列番号：28

配列の長さ：16

配列の型：アミノ酸

*トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

*

配列

Asp Glu Trp Trp Glu Trp Trp Glu Trp Trp Glu His His His His His

1

5

10

15

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

// A61K 37/02

C07K 99:00

識別記号

ABA

庁内整理番号

8314-4C

F1

技術表示箇所